ACADÉMIE DE PARIS - UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE - NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N° 103

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BOISSEAU Jean-Louis, Robert

Né le 26 Avril 1939 à Bolbec (76)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Janvier 1973

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PYCNODYSOSTOSE

A propos d'un nouveau cas

Président : M. ROSSIER, Professeur

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

Qu'ils trouvent là le témoignage
de mon affection.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur A. ROSSIER

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance
pour l'accueil et l'enseignement
qu'il nous a donné pendant nos
études de spécialité.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548017_0006

A Monsieur le Docteur P. MAROTEAUX

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour sa bienveillance et l'aide qu'il a bien voulu nous apporter.

A Monsieur le Professeur St. THIEFFRY

A Monsieur le Professeur J.C. JOB

A Monsieur le Docteur M. ARTHUIS

Avec nos remerciements pour leur accueil et l'enseignement qu'ils nous ont délivré au cours de nos études de Pédiatrie.

A Monsieur le Docteur Y. MATET

Chef de service de Pédiatrie au

C.H.R. d'ORLEANS

A Monsieur le Docteur J.F. FERON

Chef de service de Pédiatrie

au C.H.R. d'ORLEANS

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont réservé.

A Monsieur le Docteur Ph. BAUDOIN

Assistant au C.H.R. d'ORLEANS

Qui nous a confié cette observation.

- INTRODUCTION -

Les maladies osseuses constitutionnelles forment l'un des chapitres les plus importants de la pathologie osseuse, particulièrement chez l'enfant, mais une certaine confusion y règne. Ces dernières années toutefois certains progrès ont été réalisés. De nouvelles entités ont été décrites et parmi celles-ci la pycnodysostose individualisée en 1962 par P; MAROTEAUX et Mr. LAMY. Une étude plus méthodique a permis de dresser une Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles. Et enfin pour certaines d'entre elles quelques lumières ont été apportées sur leurs mécanismes physiopathologiques. L'amélioration de nos connaissances permet de formuler un pronostic plus précis et de diriger plus efficacement un traitement orthopédique éventuel. Nous avons suivi pendant trois ans un nouveau cas de pycnodysostose qui présentait quelques points particuliers. Dans cette thèse nous relaterons tout d'abord l'observation de ce malade, puis nous ferons une description de la maladie en nous appuyant sur les différentes publications de la littérature consacrées à ce sujet. Nous essayerons de mettre en avant les différents points qui nous ont paru être un apport intéressant à la description initiale. Enfin nous étudierons le diagnostic différentiel de la pycnodysostose et sa place dans les maladies osseuses constitutionnelles.

- OBSERVATION -

L'enfant Leila R. d'origine algérienne, née le 27 Décembre 1962 est vue en consultation pour la première fois à l'âge de six ans et demi pour une fracture du tibia gauche survenue à l'occasion d'un traumatisme minime.

Dans ses antécédents familiaux rien de particulier n'est à noter en dehors d'une consanguinité des parents. C'est une deuxième enfant d'une fratrie de cinq. L'aîné Am. est décédé à l'âge de 18 mois des complications d'une déshydratation sévère. Il semble que sa taille fut normale. Les autres, Hass., Nad., Isab., nés respectivement en août 1967, août 1968, et janvier 1971 sont en parfaite santé, sans anomalie crânienne ni retard statural. Les grands parents, les oncles et les tantes, les parents sont normaux. Ces derniers sont consanguins : cousins germains (le grand-père maternel et la grand-mère maternelle étaient frère et soeur).

La grossesse et la naissance de Leila ont été normales. P.N. 3,200 kgs, le développement psychomoteur également.

Dans ses antécédents personnels on note une fracture de la clavicule droite en 1967 secondaire à une chute dans un escalier. Cette enfant sera suivie régulièrement à partir de la date de la première consultation.

Leila est vive, sensible, travaille bien en classe et ne présente pas de retard scolaire. Cliniquement on est frappé par sa petite taille et sa dysmorphie crânio-faciale. Elle mesure 99 cm à l'âge de six ans 6/12 (retard statural - 13 %). Le déficit porte surtout sur les membres, réalisant un aspect dysharmonieux. La hauteur du tronc est normale pour l'âge. Les membres supérieurs sont raccourcis et les mains arrivent au grand trochanter. Le crâne n'est pas volumineux, P.C. = 49 cm, ce qui est normal pour la taille de l'enfant. Mais il existe une dysmorphie crânio-faciale évidente : les bosses frontales et pariétales sont exagérées alors que les fosses temporales sont anormalement creuses. Le nez est normal. Il n'existe pas d'hypertélorisme. Les yeux sont saillants sans exophtalmie vraie. Les sclérotiques sont bleutées. Ce fait a été rapporté par plusieurs auteurs dans la pycnodysostose et n'est pas l'apanage de la maladie de LOBSTEIN. De profil la ligne raccordant la

région laryngée au menton au lieu d'être régulièrement concave est convexe. Le menton est bien dessiné et n'est pas fuyant ni rétrognathe. Les branches horizontale et montante du maxillaire inférieur forment un angle trop ouvert. Cet ensemble donne au visage de l'enfant un aspect très particulier.

A la palpation du crâne les fontanelles postérieure et antérieure ne sont pas soudées, la fontanelle bregmatique admettant "la pulpe du doigt". En Juillet 1972 les fontanelles sont inchangées.

Le thorax est déformé en bréchet avec dépression sous-mammaire et protrusion sternale.

Les mains sont carrées. Les dernières phalanges sont raccourcies et élargies, plus larges que longues, étalées en spatule, leur palpation donne une impression de mollesse excessive. Les ongles sont très dystrophiques avec un aspect feuilleté et cassant. Aux pieds seuls les gros orteils sont diminués de longueur.

L'examen viscéral est négatif. La T.A. est normale. Il n'y a pas de syndrome polyuro-polydypsique ni de puberté précoce.

En Août 1972, elle mesure 1,14 m à l'âge de 9 ans 8/12, conservant le même retard statural de -13 %.

Du point de vue biologique, le bilan est normal : ionogramme sanguin, calcémie (102 mg/Litre,) phosphorémie (42 mg/litre), urée sanguine, phosphatases alcalines (8 unités King-Amstrong). Nous n'avons pas pratiqué d'épreuve dynamique interrogeant le métabolisme phosphocalcique, mais jusqu'ici aucun désordre métabolique notable n'a été mis en évidence dans la pycnodysostose. La formule numération sanguine ne montre pas d'anémie, de leucopénie, de thrombopénie.

Examen ophtalmologique : fond d'oeil, acuité visuelle, examen à la lampe à fente sont normaux.

L'examen radiologique du squelette montre une condensation osseuse généralisée intéressant principalement la base du crâne, les os longs des membres, la première vertèbre cervicale et le rachis lombo-sacré, et la région cotyloïdienne.

Les os de la base du crâne et la lame quadrilatère du sphénoïde sont condensés, ainsi que les pourtours des orbites. Le sphénoïde et les maxillaires sont peu pneumatisés et on ne voit pas de sinus frontal en Août 1972 alors que l'enfant est âgée de 10 ans. Ce défaut de pneumatisation renforce l'aspect trop dense de la radio du crâne.

La corticale des os longs est nettement épaissie. Le rapport cortico-diaphysaire mesuré à la partie moyenne de la diaphyse fémorale est très augmenté :

$$R = \frac{C1 + C2}{d} \qquad \frac{15\ mm}{20mm} = 0,75 \qquad \text{Normale} = 0,50$$

(C1 + C2 : épaisseur de l'os compact, d : largeur de la diaphyse).

L'aspect radiologique de la trame osseuse est anormal, finement granité, Ceci est un point particulier de notre observation. Le trouble architectural de l'os mis en évidence par l'étude histologique étant habituellement sans traduction radiologique.

La transparence des fontanelles, antérieure et postérieure est exagérée, témoignant de l'absence de fermeture. Sur les clichés d'août 1972, la fontanelle bregmatique mesure 1 cm de large comme en 1968. On note également un aspect de pseudo-disjonction des sutures au niveau de ces fontanelles. Les sutures elles-mêmes sont un peu élargies.

Le maxillaire inférieur paraît un peu hypoplasique. Nous verrons plus bas que l'étude stomatologique ne confirme pas cette impression. Mais surtout, trait caractéristique de la pycnodysostose, les branches montante et horizontale forment un angle (angle gonial) trop ouvert, aux environs de 160° si bien qu'elles paraissent presque dans le prolongement l'une de l'autre.

Aux mains les déformations des phalanges distales réalisent une usure variable de la tubérosité des 1ers, IIèmes, IIIèmes et Vèmes doigts. La phalangette du IVème doigt est normale. Le défaut de développement, mais en fait il faut parler de lyse osseuse, est particulièrement marqué au Vème doigt, le corps de la phalange étant réduit à une mince bande transversale d'un mm d'épaisseur, assez dense. Les clichés successifs de 1969 et 1972 ont permis de voir que cet

aspect pseudo-lytique était évolutif. Au médius, le corps de la phalange a diminué de moitié, prenant un aspect finement spiculaire. Ce processus débute très tôt dans la vie puisque dans l'observation de PERROT et Coll. les phalanges terminales sont notées aplasiques chez un enfant de 18 mois. A un pied seul le gros orteil est incomplet. Il existe à la base du IIème métacarpien un aspect de pseudo-épiphyse qui lui aussi s'est accentué en trois ans, par segmentation transversale incomplète. Cet aspect plus fréquent au cours de diverses ostéopathies constitutionnelles, peut être retrouvé également chez le sujet normal.

Les régions métaphysaires des os longs sont élargies et leur diamètre est franchement supérieur à celui de la diaphyse. Ce qui ne peut être mis sur le compte d'un rachitisme associé puisqu'il n'existait pas d'autre stigmate radiologique de rachitisme et que d'autre part Leila du fait de sa petite taille avait reçu des doses supérieures de vitamine D à celles données habituellement dans la prévention du rachitisme. Ce défaut de modelage est très inhabituel dans la pycnodysostose. Il a cependant été décrit dans l'observation de Ch. SARROUY. Il est réalisé au maximum dans la maladie d'ALBERS-SCHONBERG. Les clavicules sont grêles et leur extrémité acromiale est hypoplasique. Nous verrons plus bas que ce fait est assez banal dans pycnodysostose et que c'était jusqu'ici source de confusion avec la dysostose cleido-crânienne.

Le rachis dans son ensemble est rectiligne ayant perdu ses courbures physiologiques. Il existe un spondylolysthésis de L5 sur S1, de degré modéré, de traduction uniquement radiologique. L'enfant ne se plaint pas du dos. Les faces antérieure et postérieure des vertèbres sont exagérément concaves, donnant sur les clichés de profil un aspect en diabolo.

L'âge osseux est normal. En 1972 à l'âge de 9 ans 8/12 le pisiforme n'est pas apparu, mais l'épiphyse inférieure du cubitus est soudée.

Evolution des fractures -

Nous avons vu que le motif de la première consultation en Mai 1968 avait été une fracture du tibia gauche, secondaire à un traumatisme minime. C'est là une circonstance de découverte fréquente de la pycnodysostose où la fragilité osseuse peut être sévère.

Cette fracture était survenue un mois plus tôt entraînant seulement une boiterie et Leila avait continué d'aller à l'école. Cette fracture est constituée par une solution de continuité linéaire transversale siégeant à la partie moyenne du tibia. Un petit trait de refend externe s'arrête au milieu de la médullaire. Dès le premier cliché une apposition périostée s'est constituée. Bilatérale elle traduit un manchon circulaire. L'apposition périostée est elle-même concernée par le trait de fracture. Elle a dû se rompre secondairement du fait de l'absence d'immobilisation immédiate. Il ne s'est pas produit de déplacement alors que la situation transversale du trait était un facteur favorisant. On note simplement une angulation dans le plan sagital, de degré modéré, retrouvée à l'examen clinique. L'enfant est alors plâtrée pendant trois mois. La fracture se consolide.

En Juin 1971, nouvel épisode fracturaire, secondaire à une chute de l'enfant de sa hauteur, siégeant exactement au même niveau, avec un aspect radiologique tout à fait comparable, le trait est un peu plus large (environ 2 mm), et cette fois-ci le trait de refend est interne. L'enfant est immobilisée trois mois. Après lesquels le trait est bien visible, souligné par une légère condensation osseuse de la médullaire. Sur les clichés d'août 1972, l'aspect radiologique demeure identique. A cette époque Leila ne souffre pas de douleur de type mécanique. Les téguments en regard de l'ancien foyer fracturaire ne sont pas modifiés dans leur aspect et la chaleur cutanée est normale. Il n'existe pas de mobilisation anormale. Il ne s'agit donc pas d'une pseudarthrose. Il est possible que le cal soit constitué par un os normal, donc de densité radiologique plus faible et contrastant avec la densification pathologique de l'os adjacent. Ce qui expliquerait la persistance radiologique du trait de fracture. En dehors de ce fait, la clinique et la radiologie sont voisines de ce que l'on observe dans les fractures de fatigue de l'enfant. Ces fractures sont secondaires à des traumatismes minimes et répétés. Comme chez Leila elles entrainent une impotence fonctionnelle modérée se limitant à une boiterie. Au point de vue radiologique il s'agit d'une solution de continuité linéaire discrète soulignée par une densification diaphysaire et une réaction périostée circulaire. Les sièges de prédilection sont la partie moyenne du tibia et du fémur. Le bilan radiologique que nous avons pratiqué en 1972 a visualisé à la partie moyenne du fémur droit une mince fissure au sommet d'une discrète angulation, sans doute s'agit-il d'une fracture passée inaperçue et dont l'enfant ne s'est jamais plaint.

D'autre part on peut remarquer que dans la pycnodysostose la maladie touche les deux processus d'ossification : l'ossification enchondrale et celle des

os de membrane. L'ossification enchondrale passe par un stade intermédiaire cartilagineux entre le tissu conjonctif et le tissu osseux. Dans les os dits de membrane le tissu osseux apparaît directement au sein de la membrane conjonctive. L'ossification enchondrale permet la croissance en longueur des os longs, perturbée dans la pycnodysostose. Les anomalies osseuses sont importantes au niveau des os de membrane : voûte du crâne et face, clavicules et phalangettes, ces deux dernières étant mixtes:os enchondral et os de membrane.

De plus le modelage métaphysaire est dû à un double processus de formation et résorption osseuse. C'est une ossification membraneuse car la formation et la calcification sont simultanées.

La fragilité osseuse est un des éléments caractéristiques de la pycnodysostose. Dans notre cas elle est assez sévère puisqu'on compte trois fractures à l'âge de 10 ans.

Il existe un autre point particulier dans l'observation de Leila, c'est l'aspect de la trame qui est finement granité. Or son aspect radiologique est habituellement normal dans la pycnodysostose, le trouble architectural osseux n'étant patent qu'à l'examen histologique.

Au total, tous ces caractères permettaient d'éliminer les autres ostéopathies condensantes dont le tableau radiologique présente suffisamment de traits caractéristiques que nous verrons ultérieurement. La normalité de la calcémie écartait également l'ostéocondensation diffuse de l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson. La présentation clinique est d'ailleurs très différente. Nous avons vu que les parents de Laila étaient normaux et cousins germains ce qui est retrouvé dans 40% des observations et plaide en faveur d'une transmission autosomale récessive.

Cette observation correspond de façon très précise à la pycnodysostose. On y retrouve tous les éléments constitutifs de la maladie : la fragilité osseuse, le retard statural, l'absence de fermeture des fontanelles, la dysmorphie crânio-faciale avec ouverture de l'angle gonial, les anomalies des extrémités, le mode de transmissions autosomal récessif, la densité radiologique exagérée.

ETUDE STOMATOLOGIQUE :

Age dentaire

La formule dentaire est la suivante :

8 7 5 4	4 5 7 8
6 V IV 3 2 I	I 2 3 IV V 6
6 V 3 2 I	I 2 IV V 6
8 7 5 4	3 4 5 7 8

L'âge dentaire est donc normal par rapport à l'âge d'état civil. En effet à 9 ans, la formule moyenne pour l'hémi-arcade supérieure droite est la suivante :

8 7 5 3
6 V 4 III 2 I

Les molaires lactéales sont toutes mobiles sur le point d'être remplacées par les prémolaires définitives. Il existe une avance en ce qui concerne les canines définitives, qui sont toutes visibles quoique n'ayant pas pris leur place définitive sur l'arcade.

Il existe des troubles du rangement dentaire : les incisives supérieures présentent des versions, se chevauchent. Il y a manifestement un encombrement dentaire.

Articulé dentaire -

Il est très perturbé : les premières molaires définitives n'ont aucun contact entre elles (infraclusie molaire). En occlusion l'incisive supérieure gauche centrale est en bout à bout avec son homologue inférieure.

Aspect clinique des dents -

Les deux incisives centrales supérieures sont plus bombées que normalement ; elles présentent comme toutes les autres dents définitives placées

sur l'arcade de petites taches blanchâtres au niveau du bord incisif. Cet aspect a été également décrit dans l'ALBERS-SHONBERG (thèse de PUAUX - Paris). Nous n'avons noté aucune carie cliniquement.

Examen de la cavité buccale -

Il existe une hypertrophie très importante de la muqueuse palatine donnant au niveau du voile dur un aspect de fausse fente palatine médiane. A son niveau on note un bourrelet de muqueuse. La muqueuse est de couleur et de consistance normale. Si bien que la cavité buccale est exiguë. Dans notre observation on ne peut pas parler de voûte palatine ogivale.

Etude radiographique -

Des radiographies intra-buccales ont permis de vérifier que le nombre des dents apparentes et des germes dentaires était parfaitement normal. On est cependant frappé par le chavauchement de ces germes. Un film buccal intra-occlusal montre le retard de suture inter-maxillaire.

Etude du profil en rayons mous -

Le profil n'est pas fuyant comme c'est décrit le plus souvent, si on se réfère aux plans de référence classiques. Si la lèvre supérieure est légèrement en avant du plan d'Izard, comme normalement la lèvre inférieure et le menton sont bien compris entre ce dernier plan et le plan de Simon. En fait l'impression de faciès fuyant est dû à l'aspect bombé, convexe de la région sous-mentale. Ceci est peut-être dû à la position basse de la langue, gênée par le comblement de la voûte palatine.

Mensurations au niveau de la face -

Arc incisif : 6,3 + 8 + 8,5 + 6mm = 28,8 mm
Distance inter-molaire supérieure : 24,4 mm
alors qu'elle devrait être de 45,2mm
(indices de PONT).

Diamètre bi-zygomatique osseux : 90 mm
(ce qui confirme l'aspect clinique étroit et allongé de la face).
Diamètre maximum de l'arcade : environ 40 mm (l'enfant étant très craintive, les mesures intra-buccales ont été réalisées à l'aide du pied à coulisse, les prises d'empreinte des arcades dentaires étant impossibles).

Ces mesures font apparaître une dysharmonie dento-maxillaire très importante, ainsi qu'une endognatie.

Sur la téléradiographie de profil :

Angle de Tweed	: 30 degrés
Angle A.N.B.	: 3 degrés
Angle I	:118 degrés
Angle i	: 88 degrés
Point C	: - 3 mm

La téléradiographie nous montre de plus des premières molaires ibférieures en position très mésiale par rapport à leurs homologues supérieures. Des germes de dents définitives qui se superposent en partie. Un angle gonial très ouvert. L'ensemble des données de l'étude téléradiographique révèle un décalage des bases maxillaires au profit du maxillaire inférieur (d'ailleurs dans les "prognaties" l'angle gonial est généralement très ouvert. Le décalage est compensé par une proalvéolie supérieure (compensation relative puisque nous avons vu plus haut que l'une des deux incisives supérieures était bout à bout avec son antagoniste). Par contre il n'existe pas d'anomalie au niveau de l'os alvéolaire de la région incisive inférieure.

Il n'a pas été possible d'étudier les procès alvéolaires au niveau des molaires, la défense de l'enfant empêchant d'obtenir un bon cliché selon l'incidence de BOUVET.

EN RESUME -

Micrognathie ? Si elle existe, elle est très modérée.
Micromaxillie entraînant les signes de décalage des bases.
Dysharmonie dento-maxillaire, bien que les dents soient légèrement plus petites que la moyenne.
Ouverture de l'angle gonial, élément caractéristique.

Au total, hypoplasie de tout le massif facial prédominant sur le maxillaire supérieur entraînant des troubles du rangement dentaire dûs à une dysharmonie dento-maxillaire.

Nous avons déjà vu qu'une des complications de la pycnodysostose est l'ortéite du maxillaire inférieur. Tous ces points soulignent l'intérêt d'une surveillance stomatologique attentive des malades atteints de pycnodysostose et que la présentation clinique du faciès n'est pas simplement dû à l'ouverture de l'angle gonial et aux bosses fronto-occipitales exagérées mais à une dysmorphie plus complexe du crâne et de la face.

DESCRIPTION DE LA MALADIE

De nombreux cas ont été publiés depuis la description initiale et la revue de la littérature permet de faire une description de la maladie dans ses différents aspects clinique, radiologique, stomatologique, génétique, biologique.

ETUDE CLINIQUE :

Les circonstances de découverte de la maladie sont variables. Cela peut être l'insuffisance staturale. Ainsi le malade de LACEY a été mis aux extraits thyroïdiens jusqu'à l'âge de 5 ans car à la petite taille s'ajoutaient un retard de l'âge osseux, une macroglossie, une hernie ombilicale et une constipation chronique.

Dans certains cas, l'absence de fermeture de la fontanelle et le volume excessif du crâne attirent l'attention et peuvent être à l'origine de diagnostics erronés. Ainsi dans l'observation de PERROT l'association d'un bombement de la fontanelle et d'un faux aspect de disjonction des sutures a fait pratiquer une ponction de l'espace sous-dural. Les clichés du crâne montrant l'ostéocondensation ont rétabli le diagnostic. De même le malade d'ELMORE avait un périmètre crânien de 49 cm à l'âge de 14 mois, ce qui avait été interprété comme la manifestation d'une hydrocéphalie et avait entraîné des investigations neuroradiologiques.

L'âge du diagnostic est très variable. Il peut être porté précocement sur l'ostéo-condensation et l'aplasie des phalanges terminales comme en témoigne l'observation de PERROT où ces anomalies étaient notées à l'âge d'un an. A l'âge de 18 mois il existait une condensation de l'os hyoïde inhabituelle à cet âge. Un cliché de poignet pris à l'âge de 5 mois chez le malade de MAROTEAUX et LAMY ne montrait pas d'ostéo-condensation. A l'opposé le diagnostic chez le malade de GIUDICELLI a été posé chez un adulte de 60 ans hospitalisé pour une insuffisance cardiaque congestive. La fragilité osseuse est une circonstance de découverte fréquente : un examen radiologique à l'occasion d'une fracture montre l'éburnation du squelette.

La fragilité osseuse est un des éléments caractéristiques de la pycnodysostose. Elle est habituellement relativement modérée et le nombre de fractures est beaucoup moins élevé que dans "l'ostéogénis imperfecta". Une seule

fracture dans toute l'histoire de la maladie (BLASI) ou pas du tout (malades de ROCA, d'ABOUD, de THOMS, STANESCO). Au contraire le malade d'ELMORE totalisait 36 fractures à l'âge de 16 ans, touchant essentiellement les membres inférieurs. Le tibia avait été fracturé à lui seul 15 fois, sans entraîner d'ailleurs de déformation importante. La première fracture (la clavicule) était survenue à l'âge d'un an. On voit que le degré d'expression de la maladie en ce domaine est très variable. Ces fractures intéressent soit les os longs des membres et principalement les membres inférieures (ELMORE), soit le maxillaire inférieur. Elles revêtent tous les caractères des fractures pathologiques. Elles se produisent après un simple heurt, à la suite d'un effort ou dans les cas où la fragilité est accentuée à la suite d'un mouvement vif. Elles sont relativement indolentes (sauf mobilisation intempestive). L'impotence fonctionnelle qu'elles entraînent n'est pas toujours totale pouvant être réduite à une boîterie lorsqu'elles siègent aux membres inférieurs. Ces fractures consolident bien, dans les délais habituels. Mais un retard de consolidation ou une pseudarthrose, surtout chez l'adulte, peuvent être observés. Elles sont secondaires à l'anarchie structurale et au désordre anatomique de l'os. Sur les clichés cette architecture n'est pas habituellement modifiée.
Curieusement les fractures de la malade de LACEY et coll. étaient localisées aux phalanges et aux métatarsiens du pied gauche. Au nombre de 7, à l'âge de 18 ans, le reste du squelette était indemne de fracture.

Cliniquement la maladie se traduit par un retard statural qui est constant mais dont l'importance est variable. Le sujet adulte mesure de 1,35 m à 1,52 m suivant les observations. La hauteur du tronc n'est pas modifiée et c'est la brièveté des emembres qui est responsable de l'insuffisance staturale.

Une dysmprphie crânio-faciale s'y associe. Le crâne est relativement volumineux. Les bosses frontales et occipitales sont saillantes. Les bosses frontales sont parfois séparées par une forte dépression. Le front est habituellement haut. Le nez est normal, ou ensellé, ou en bec de perroquet (SEDANO). Une protrusion oculaire ou une exophtalmie sont possibles. La fontanelle antérieure n'est pas soudée même chez l'adulte. La fontanelle lambdoïde peut être palpable elle aussi. Les maxillaires sont insuffisamment développés ainsi que l'ensemble du massif facial. Les branches horizontales et verticales de la mandibule formant un angle trop ouvert, sont presque dans le prolongement l'une de l'autre. Le menton peut être fuyant ou au contraire un aspect de pseudo-prognathisme peut être observé.

Parfois il existe une macroglossie, relative car la cavité buccale est exiguë. Le palais est ogival, haut avec une hypertrophie de la muqueuse, parfois divisé par un profond sillon dans sa partie moyenne, sans déhiscence osseuse. Les anomalies dentaires sont fréquentes, nous les décrirons dans le chapitre de stomatologie. ROCA, WIEDMAN ont noté que les sclérotiques comme dans la maladie de LOBSTEIN peuvent être bleutées.

Cet ensemble de dysmorphie crânio-faciale confère aux sujets un "air de famille" qui les rend aisément reconnaissables lorsqu'on a observé un cas de pycnodysostose.

Le thorax est un peu étroit, souvent déprimé dans sa moitié inférieure avec projection en avant du sternum : thorax en bréchet. La dépression de la moitié inférieure du thorax peut être importante comme dans la 1ère observation de MAROTEAUX. Les extrêmités, mains et pieds sont courtes et carrées. Dans l'observation de LIEVRE et coll. les mains sont très particulières, les doigts courts et divergents, ont un aspect en trident rappelant l'achondroplasie. SEDANO trouve une syndactilie partielle. Les ongles sont le plus souvent anormaux. Ils sont tombés transversalement, parfois avec un aspect d'hipocratisme digital, irréguliers, fendillés et cassants.

Le quotient intellectuel de ces enfants est habituellement normal. GIEDON reprenant 35 cas collige trois retards mentaux, 13 résultats normaux. Le quotient intellectuel n'est noté dans les 19 autres observations. L'enfant qu'il a suivi présentait un quotient intellectuel à 70 et 75 à des tests pratiqués à 3 ans d'intervalle.

Le plus souvent il n'existe pas d'anomalie viscérale et ceux qui ont fait des explorations dans ce sens (U.I.V., électrocardiogramme, électroencéphalogramme) n'ont pas trouvé de malformation.

BALTHAZAR et KOZLOWSKI et coll. ont rapporté chacun un cas avec anémie en 1972.

Dans l'observation de KOZLOWSKI concernant un enfant de 5 mois, la présence d'une ostéocondensation associée à une anémie de type hémolytique a fait porter le diagnostic d'ostéopétrose à manifestation précoce. Aussi a-t-on essayé de

réaliser un bilan calcique négatif par un régime pauvre en calcium et en phosphore, et on a traité l'anémie par la prednisone. Dans cette observation les caractères de cette anémie ne sont pas précisés. Les résultats cliniques ont été satisfaisants mais l'apparition à l'âge de 26 mois de signes cliniques et biologiques de rachitisme a fait adjoindre une thérapeutique par la vitamine D (400 u). A l'âge de 3 ans l'état clinique et hématologique est stable. Tout essai pour arrêter ou réduire l'administration de la prednisone entraîne une rechute hématologique.

Ces auteurs concluent :

1) sans le traitement précoce des symptômes, l'enfant aurait pu présenter l'évolution des ostéopétroses à manifestation précoce et aurait pu succomber dans son plus jeune âge.

2) Cette variété de maladie osseuse condensante semble fournir le lien clinique entre la pycnodysostose et l'ostéopétrose. Il s'agit d'un autre exemple de l'hétérogénéité du point de vue génotypique et peut-être du point de vue phénotypique des maladies métaboliques.

L'observation de BALTHAZAR concerne une fille de 4 ans de race noire, hospitalisée pour bronchopneumopathie. Elle avait déjà été hospitalisée à l'âge de six mois pour un épidose identique et on avait trouvé une anémie sévère et une thrombocytopénie, qui avait été rapportée à une "myélofibrose secondaire à une ostéopétrose".

A l'âge de 4 ans la rate est palpable sur 7 cm en dessous du rebord costal, et le foie sur 1,5 cm. Les examens de laboratoire sont les suivants : globules rouges 3 760 000/mm3, poids d'hémoglobine : 8,8 g%, hématocrite 28 %, plaquettes 62.000 par mm3, globules blancs : 13.600, calcémie 79 mg, phosphorémie 39 mg, fer sérique 60 mg pour cent, phosphatases alcalines normales. Un frottis médullaire a fait porter le diagnostic hématologique d'anémie hypoplastique avec splénomégalie secondaire à une sclérose médullaire.

Radiologiquement, les phalanges terminales sont intactes à l'âge de six mois, et atrophiques à l'âge de 4 ans. Ces auteurs concluent donc qu'il s'agit d'une acro-ostéolyse active précoce dans la vie plutôt qu'une hypoplasie congénitale des petits os de la main.

Il faut souligner l'intérêt de ces deux observations puisqu'à ce jour, ce sont les seules où soient décrites des manifestations hématologiques sévères à type d'anémie et de thrombopénie avec ou sans splénomégalie. Dans l'observation de KOZLOWSKI

cette anémie est rapporté à un processus hémolytique dont le mécanisme n'est pas d'ailleurs explicité, mais qui a justifié une corticothérapie et qui s'est révélée cortico dépendante. Dans l'observation de BALTHAZAR, l'anémie est rattachée à une sclérose médullaire, associée à une volumineuse splénomégalie. Cette fois là c'est la splénomégalie qui est inexpliquée. Elle est d'ailleurs absente dans l'ostéopétrose.

On comprend par ailleurs que le diagnostic initial devant ces manifestations hématologiques associées à une ostéocondensation ait été celui d'ostéopétrose. Par ailleurs ces observations risquent de remettre en cause le pronostic réputé favorable du point de vue vital de la maladie de MAROTEAUX et LAMY.

La maladie concerne les hommes et les femmes avec une fréquence égale. La répartition géographique de la maladie est universelle : Etats-Unis, Afrique du Sud, Europe y compris la Scandinavie et les Iles Britanniques. Des cas ont été décrits dans de très nombreuses races y compris les Noirs, les Arabes et les Caucasiens.

EXAMENS DE LABORATOIRE :
==========

La formule numération sanguine est normale. Il n'existe pas habituellement d'anémie, de leucopénie, de thrombopénie, et les observations de BALTHAZAR et KOZLOWSKI comportant une anémie sont pour le moment isolées.

Certains auteurs (ELMORE, LACEY) ont fait des bilans humoraux très complets : immuoélectrophorèse des protéines sériques, dosages des enzymes érythrocytaires et leucocytaires, dosage de la lactico-deshydrogénase, de la catalase des acides aminés urinaires et sanguins, dosage de l'Iode hormonale de l'hydroxyproline urinaire. Les résultats ont été normaux. Il en est de même des examens de routine : urée sanguine, glycémie, ionogramme sanguin et urinaire, 17 céto-stéroïdes.

Les données de base du métabolisme phospho-calcique sont normales. Une discrète hypocalcémie a été notée par CUADRA dans deux cas appartenant à une même famille. TARRACENA del PINAL, GIEDON et ZACHMAN ont trouvé une diminution des phosphatases alcalines sériques. Cette diminution était notable, à plusieurs examens chez le malade d'ELMORE qui avait de plus une anomalie chrosomique familiale constituée par la délétion du bras court d'un chromosome du groupe G, probablement la 22 ème paire. Les phosphatases alcalines leucocytaires étaient normales

Il rappelle que la leucose lymphoïde est plus fréquente chez les mongoliens et que les phosphatases alcalines leucocytaires peuvent être augmentées dans la trisomie 21 et diminuées dans la leucose myéloïde chronique. Or la migration électrophorétique de l'haptoglobuline du sérum de sa malade etait anormale ainsi que chez le frère et la soeur du propositus, dont le caryotype avait la même délétion chromosomique. Par ailleurs il n'existait pas d'antécédent d'hémopathie dans cette famille.
STANESCO et coll. ont pratiqué quelques épreuves dynamiques métaboliques. Une épreuve à la parathormone (LILLY - 150 UI) a montré une augmentation de l'élimination urinaire du phosphore de 104% (résultat normal). L hyperglycémie provoquée par contre a été anormale avec un pic élevé et retardé (?,42 g une heure après). Les auteurs soulignent qu'à d'autres reprises on a trouvé des courbes d'hyperglycémie provoquées anormales dans des affections osseuses variées telles que : la maladie de PAGET, l'hyperparathyroïdie, la neurofibromatose avec lésions osseuses (HOELING et coll.). Enfin, ils ont effectué une épreuve de perfusion calcique (15 mg/kg de poids pendant 4 heures). Cette épreuve de charge n'a pas élevé la calcémie ni la calciurie. La phosphatémie est restée inchangée. Les résultats sont pour ces auteurs le témoin de l'avidité de la trame osseuse pour le calcium. Ils concluent que dans la pycnodysostose il existe des troubles du métabolisme localisés aux tissus osseux et cartilagineux et retentissant sur les épreuves explorant le métabolisme général.

ETUDE HISTOLOGIQUE -
==========

Des auteurs ont essayé d'éclaircir ce trouble du métabolisme SHULER, TARACENNA del PINAL ont trouvé des canaux de Havers très larges avec des zones d'ossification défectueuses. Mais surtout LACEY et coll. et SARNSETHSIRI qui ont fait une étude histologique approfondie, dynamique et statique. Leurs résultats ont été les suivants chez une noire de 18 ans chez qui ils ont biopsié à l'aiguille une côte. Le tissu hématopoïétique est normal. La matrice organique est incomplètement minéralisée. Pas d'anomalies des ostéocytes dans leur coloration ou leur morphologie. Cependant dans l'os interstitiel entourant l'ostéone, 50% des lacunes sont vides de protoplasme (démontrant que les ostéocytes sont morts) et remplies d'os minéral, ce qu'expliquent l'absence de fixation des colorants et l'impossibilité d'y faire pénétrer de l'air. C'est une étape de la formation de la micropétrose. L'étude en lumière polarisée est normale. SARNSETHSIRI et coll. concluent que ces résultats vont contre (mais sans la rejeter totalement) une anomalie majeure de la

composition histologique ou chimique de l'os.

Du point de vue de la croissance osseuse, les processus d'ossification enchondrale assurant la croissance en longueur sont normaux. Notamment ils n'ont pas retrouvé de résidu de la spongieuse primaire comme dans l'ostéopétrose. Par contre la tubulation transverse (c'est à dire le modelage) est anormale comme en témpigne l'exiguité de la cavité médullaire. Les microphotographies ont montré que la distribution des ostéonès est inégale, certaines régions en contenant beaucoup, d'autres peu, ce qui est le cas des très jeunes enfants et des vieillards.

L'étude par la tétracycline marquée a montré : une diminution des taux d'apposition et de formation osseuses, et une diminution des couches ostéoïdes. La surface corticale totale, le taux de résorption, le temps de formation ostéoïde sont augmentés Les couches ostéoïdes sont plus minces que normalement.

La microscopie en fluorescence a montré une croissance de 0,89 par jour (en dessous de la normale). L'acrétion calcique a été recherchée en mesurant le taux de strontium capté. Le taux d'acrétion a été de 2,79 contre 3,30 pour un individu normal du même âge.

Les auteurs concluent qu'il existe chez leur patiente une réduction de l'os en formation et du degré de résorption osseux, ce qui corrobore la diminution de l'hydroxyprolinurie qu'ils ont trouvé. Le remodelage de l'os (résorption et formation) est diminué au niveau tissulaire et cellulaire des enveloppes haversiennes et endostales. L'épaississement de la corticale et l'augmentation de la surface de l'os cortical total montré par les études de la tétracyline marquée suggère également que la résorption endostale est diminuée. Dans le mésenchyme le turn-over osseux est sub-normal.

DESCRIPTION RADIOLOGIQUE -

L'examen radiologique du squelette révèle une densification généralisée, nette, bien visible mais modérée et très homogène. Toutefois chez le nourrisson elle peut passer inaperçue. Ce fut le cas pour le premier malade de MAROTEAUX et LAMY, chez qui un cliché du poignet pris à l'âge de 5 mois ne montrait pas de condensation osseuse. La corticale des os est anormalement épaisse mais habituellement la forme et les contours des os est normal. Le défaut de modelage peut être ébauché mais il n'est pas généralement important. Sauf dans les observations de Ch. SARROUY et de GIEDON qui parlent d'un aspect en "flacon d'Erlenmeyer" La structure osseuse est normale en dehors de l'épaississement des corticales diaphysaires, le trouble osseux architectural n'ayant pas de traduction radiologique. SEDANO signale dans son cas l'existence de petites excroissances osseuses au niveau des métaphyses fémorales et une courbure diaphysaire du radius et du cubitus. Toutefois cette incurvation diaphysaire ne réalise pas la déformation en S décrite dans l'ostéodysplastie. La base du crâne est un peu densifiée, la lame quadrilatère épaissie, les apophyses clinoïdes augmentées de volume.

Les anomalies des sutures crâniennes sont un des éléments les plus remarquables : les fontanelles antérieures et postérieures restent ouvertes, les sutures sont anormalement larges. Dans l'observation de BRAUN même les sutures latéro-postérieures sont demeurées largement ouvertes et la suture longitudinale présente un diastasis de 12 mm, chez un sujet de 45 ans. Il signale de plus une platybasie. Parfois une disparition de l'os au contact de l'os peut simuler une lacune crânienne (MAROTEAUX). Les bosses frontales et occipitales font saillie . Les pariétaux peuvent être amincis. Les grandes ailes du sphénoïde et les contours orbitaires sont densifiés, mais l'image en "loup de carnaval" est moins nette que dans l'ostéopétrose. Les sinus de la face ne sont pas pneumatisés, ni les cellules de la mastoïde, ou de très petite taille.

Le massif facial est hypoplasique ; les deux parties constitutives du maxillaire supérieur peuvent ne pas être soudées, la suture médiane étant remplacée par une large ligne claire. Le maxillaire inférieur est hypoplasique. L'angle que forment les branches horizontale et verticale (angle gonial) de la mandibule étant voisin de 180°. Cette modification est en partie responsable de l'aspect fuyant du profil.

Les os des mains et des pieds, métacarpiens, matatarsiens et phalanges sont habituellement courts, massifs et irréguliers avec hypertrophie et débord latéral des têtes des métacarpiens - (GIEDON - épiphyse en "bouchon"). Toutefois les modifications les plus caractéristiques intéressent les phalanges distales. Celles-ci sont partiellement aplasiées, parfois seule la région proximale est présente, réduite à une mince bande, comme lysée. Dans d'autres observations ces phalanges revêtent un aspect grêle avec la disparition de la tubérosité unguéale normale. Ces anomalies peuvent frapper à la fois les pieds et les mains. Il est rare que chez un même sujet toutes les phalangettes soient également intéressées : certaines d'entre elles ont disparu alors que d'autres sont seulement grêles et d'autres enfin entièrement épargnées.

Nous avons vu du point de vue clinique l'évolution des fractures. Radiologiquement les traits de fracture sont soit de simple fissure transversale interrompant la corticale, soit des solutions de continuité complète, plus ou moins complexe, avec ou sans déplacement. ELMORE ainsi que SARNSETHSIRI soulignent que la guérison de la fracture se fait normalement mais que le trait de fracture peut subsister radiologiquement. Ce qui a été le cas dans notre observation. Ceci a une importance pratique puisque la méconnaissance de ce fait pourrait entraîner une immobilisation prolongée abusive pour retard de consolidation. Leur traitement est l'immobilisation ou l'ostéosynthèse avec ou sans greffe osseuse. Un genu valgum notable, des troubles de la statique sont possibles, secondaires aux fractures. Henri de TOULOUSE-LAUTREC se plaignait "de sa démarche de canard". Diverses autres anomalies squelettiques ont été décrites. La principale est l'anomalie des clavicules qui sont graciles avec une extrêmité acromiale partiellement aplasiques. Une fragmentation de la clavicule a même été signalée par THOMS. Mais il n'y a jamais d'aplasie partielle de la région ischio-pubienne comparable à celle qui existe avec une grande fréquence dans la dysostose cleido-crânienne.

L'articulation radio-carpienne peut être anormale et l'angle formé par les épiphyses distales du radius et du cubitus trop fermé. Diverses modifications des vertèbres sont notées : spondylolyse et spondylolistésie du rachis lombaire (GIEDON - SEDANO) entraînant des douleurs rachidiennes ; le défaut de soudure de quelques arcs, l'aspect en diabolo par exagération de la concavité des faces latérales des corps vertébraux Parfois le canal centro-médullaire de Hahn persiste, dessinant une bande horizontale d'éclaircissement au sein du corps vertébral condensé.

L'EVOLUTION

Le pronostic vital n'est pas impliqué. Il n'y a jamais de compression des nerfs crâniens, ni le plus souvent d'anémie.
Ainsi Y. MEMIN a publié le cas d'un adulte de 60 ans. La plupart du temps la fragilité osseuse étant modérée une vie professionnelle sédentaire est compatible avec la maladie.
Comme dans l'ostéopétrose une ostéite du maxillaire inférieur est possible, parfois secondaire à une avulsion dentaire. L'évolution en est souvent chronique avec séquestres osseux et fracture de la mandibule.

ETUDE STOMATOLOGIQUE :

La seule observation détaillée sur le plan stomatologique est celle de MESSINA et Mr. d'ANGELO qui concerne un garçon de 12 ans. Ils insistent sur les points suivants, en reprenant la statistique d'ELMORE : l'hypplasie des maxillaires et des os de la face (14 fois sur 33 cas), l'ouverture de l'angle gonial (27 fois sur 33 cas), la fréquence du palais ogival avec hypertrophie de la muqueuse qui est séparée sur la ligne médiane par une profonde incisure, moins résistante à la palpation mais sans discontinuité osseuse. Les anomalies dentaires : fréquence des caries dentaires, mauvaises implantations avec rotation, implantations irrégulières dans un os alvéolaire déformé. Les éléments présents dans les arcades sont cependant bien individualisables. Enfin les dents de lait peuvent persister jusqu'à l'âge adulte, en partie ou en totalité. Si bien qu'après l'éruption des dents définitives une double rangée de dents est réalisée. Ces auteurs concluent que la constance des symptômes stomatologiques, en particulier l'ouverture de l'angle gonial et l'hypoplasie des os de la face avec le corollaire des lésions dentaires, justifie que ces symptômes méritent d'être mentionnés dans la définition de la maladie. Comme dans la maladie d'ALBERS-SCHONBERG une ostéomyélite du maxillaire inférieur est possible, favorisée par une ostéonécrose par trouble de la vascularisation ou complication d'une avulsion dentaire. L'évolution en est souvent chronique avec séquestres osseux ou fracture spontanée, nécessitant un curetage chirurgical. Une surveillance stomatologique est donc nécessaire.

ETUDE GENETIQUE :

Le mode de transmission habituellement admis est autosomal récessif. En effet dans la pycnodysostose la transmission répond aux trois critères de ce type d'héritage :

1) les parents sont indemnes

2) sont atteints les cousins germains dans une génération donnée, dans une fratrie déterminée plusieurs cas sont observés.

3) si le gène est rare le taux de consanguinité doit être élevé.

SEDANO et coll. ont étudié sur le plan de la transmission les cas regroupant 45 garçons, 27 filles et 11 enfants de sexe inconnu.
Le taux de consanguinité des parents en excluant ceux chez qui on ne possédait pas de renseignement était de 36%. Et en incluant ces cas était de 28%. Cette valeur élevée reflète la rareté du gène de la pycnodysostose. Ces auteurs ont déterminé le "Chi-square test" entre les cas familiaux et les cas isolés. En excluant les cas sans renseignement sur la consanguinité. $X = 1,88$ P 0,05
En incluant ces cas comme non consanguins

$X = 2,20$ P 0,05

Ces résultats montrent que le taux de consanguinité n'est pas différent de façon significative. Ce résultat est compatible avec un mode de transmission autosomal récessif.
Une estimation du taux de segrégation a été évaluée en utilisant la méthode de WEINBERG modifiée par CROW. Le résultat a été de $0,1770 \pm 0,0367$ ce qui est à la frontière d'une différence significative de 25%. Ces résultats également sont comptabiles avec un mode de transmission autosomal récessif, la différence pouvant être due au manque d'information dans plusieurs cas. Les parents ne sont jamais atteints et ne présentent pas de manifestation à minima comme dans les affections dominantes à manifestation variable. Cependant dans trois cas typiques de pycnodysostose rapportés (GRACCIA et coll., STANESCO, MONTANARI) les parents présentent des anomalies osseuses. Dans le cas de MONTANARI les parents présentent une lacune crânienne et sont consanguins. Pour MAROTEAUX l'anomalie du crâne découverte chez le père pourrait être la traduction du gène à l'état héterozygote et non pas celle d'une affection dominante à manifestation variable.

STEPHEN, M. LACEY et Coll. ont rapporté un cas de pycnodysostose dont le cariogramme a montré 47 chromosomes avec une trisomie du groupe C. Probablement une trisomie XXX. Ces auteurs pensent que la trisomie X était une coincidence avec la pycnodysostose.

ELMORE et Coll. ont rapporté l'observation d'un cas de pycnodysostose avec une anomalie chromosomale familiale. La malade, le père, le grand-père paternel et deux des trois cousins germains, ces quatre derniers étant normaux cliniquement, présentent une délétion du bras court d'un petit chromosome acrocentique du groupe G, peut-être la 22 ème paire. Les parents ne sont pas consanguins. L'anomalie étant présente dans les deux sexes cela exclue un chromosome Y. Ils concluent que le gêne de la pycnodysostose (probablement localisé sur le bras court du chromosome 22) s'est exprimé chez le propositus parce qu'il était hémyzygote dans cette région génétique. Au contraire elle ne s'est pas exprimé chez le père et les deux cousins germains du fait de la présence de l'allèle normal du gène la pycnodysostose sur le chromosome G. analogue. Dans ce cas la présence d'un seul gène normal du locus de la pycnodysostose est suffisant pour le développement osseux normal.

SEDANO et coll. concluent que du point de vue génétique deux formes de pycnodysostose peuvent être envisagées :

1) une forme secondaire à l'homozygotisme pour un gène récessif et qui serait plus fréquente en cas de consanguinité parentale. Le risque de récurrence est de 0,25.

2) une forme, dont l'observation de SEDANO semble être un exemple, où la maladie ne serait pas associée avec la consanguinité parentale et où le risque de récurrence serait modifié par tous désordres de quelque nature qu'il soit, concernant le taux de ségrégation du gamète anaploïde.

Si les délétions du type observé sont aussi fréquents dans la population (les auteurs n'ont pas observé dans leur laboratoire d'autre caryotype identique) que le gène mutant pour la pycnodysostose, le deuxième type de maladie serait plus fréquent que le premier.

De cette revue de la littérature ont peut dégager de la plupart des cas rapportés les traits caractéristiques de la maladie. Ce sont : le déficit statural, la petitesse des membres, l'ouverture de la fontanelle antérieure, la séparation des sutures crâniennes, la présence d'os Wormiens au niveau du pariétal du crâne ; l'absence de pneumatisation et l'hypoplasie des sinus de la face, la

persistance des dents de lait, l'absence d'éruption ou la malformation des dents permanentes, un palais ogival profond avec un large sillon mais fusionné au niveau du raphé médian, l'ouverture de l'angle de la mandibule, un thorax en carène, des clavicules présentes mais incomplètement formées avec absence ou hypoplasie de l'extrêmité acromiale, usure des phalanges distales des doigts avec absence ou fragmentation de la houppe unguéale ; une densité osseuse généralisée augmentée ; et des résultats de laboratoire normaux.
D'autres caractères sont moins fréquents. Ce sont les bosses frontales excessives, les caries dentaires, une double rangée de dents, des yeux proéminents ou des yeux enfoncés, des sclérotiques bleues, une cyphose ou scoliose, des anomalies de la fragmentation des arcs vertébraux postérieurs, un spondylolystésis, des "scapulae alatae", une coxa valga, des ongles anormaux et un retard mental.

Ainsi si on reprend la description initiale faite EN 1962 par P. MAROTEAUX et M. LAMY, de la maladie, on peut voir que peu d'apports importants ont été faits. Par le terme de pycnodysostose ils indiquaient ainsi que la maladie est faite de deux éléments, d'une part une densité anormale des os, de l'autre un ensemble malformatif qui porte sur plusieurs pièces du squelette, le maxillaire et les phalanges. L'étude de la littérature nous permet donc d'y adjoindre les points suivants : la possibilité de coloration bleutée des sclérotiques. L'hypoplasie des os de la face et pas seulement celle du maxillaire inférieur, la persistance des dents de lait à l'âge adulte, l'éventualité d'une association exceptionnelle avec des malformations viscérales, la possibilité de défaut de modelage métaphysaire et d'aspect anormal de la trame. La persistance radiologique d'un trait de fracture transversal diaphysaire. Diverses anomalies squelettiques mineures, une fragilité osseuse sévère. l'association à diverses anomalies génétiques et la possibilité de la localisation du gène de la pycnodysostose sur un chromosome du groupe G. Et enfin la possibilité d'une anémie.

LA PYCNODYSOSTOSE, MALADIE DE HENRI DE TOULOUSE-LAUTREC

se fondant sur leur description de la pycnodysostose P. MAROTEAUX et M. LAMY ont pu réfuter les différentes hypothèses émises jusque là sur l'affection du peintre Henri de TOULOUSE-LAUTREC et démontrer qu'il s'agissait bien de la pycnodysostose.

La première hypothèse a été celle de SEEDORF basée sur les deux fractures pathologiques et il a proposé le diagnostic d'ostéogénis imperfecta. Mais Henri de TOULOUSE-LAUTREC ne présentait pas de surdité, ni d'élargissement transversal du crâne avec protrusion des arêtes temporales. En 1955, SEJOURNET a proposé le diagnostic de forme atténuée d'achondroplasie : l'hypochondroplasie. Mais l'achondroplasie entraîne une hyperlordose lombaire, il n'y a pas de fragilité osseuse et sa transmission est dominante. De même on peut écarter le diagnostic proposé par KRABBE de pseudo-achondroplasie, entité mal définie et utilisée en fait pour regrouper parmi d'autres la dysplasie polyépiphysaire et le rachitisme vitamino-résistant. De ces travaux P. MAROTEAUX et M. LAMY ont dégagé les éléments caractéristiques de la maladie de TOULOUSE-LAUTREC : sa petite taille de 1,50 m. les deux fractures pathologiques des fémurs droit et gauche, la petitesse de ses mains. Etudiant les photos de l'enfant à l'âge de 4 ans ainsi que ses auto-portraits, ces auteurs soulignent que la disproportion entre la taille excessive du crâne et le développement insuffisant de la machoire inférieure est tout à fait évidente. La barbe qu'il portait était une tentative pour cacher son menton de petite taille. La persistance de la fontanelle a été confirmée par son biographe H. PERRUCHOT (lettre de Francis JOURDAIN). Enfin Henri de TOULOUSE-LAUTREC était le fruit d'un mariage entre cousins germains. Descendant des comtes de TOULOUSE, il se serait livré aux passe-temps traditionnels de la famille la chasse et l'équitation et c'est probablement son infirmité qui l'a conduit à la peinture et à la gravure.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les différents éléments caractéristiques de la pycnodysostose amènent à discuter plusieurs autres affections : la condensation osseuse associée à un retard statural et à une fragilité osseuse est également retrouvée dans les ostéopathies condensantes diffuses et au premier chef la maladie d'ALBERS-SCHONBERG. La disjonction des sutures est un trait commun avec la dysostose cleido-crânienne. Enfin les anomalies des phalanges sont retrouvées dans l'acro-ostéolyse et la progeria.

A - LES OSTEOPATHIES CONDENSANTES DIFFUSES :

- I) La maladie d'Albers-Schonberg

C'est à elle que l'usage consacre plus particulièrement les noms d'ostéopétrose et de maladie des os de marbre.
Ostéopathie génétique héréditaire et familiale, elle se présente sous deux formes en rapport avec le mode de transmission. Des formes malignes qui relèvent toujours d'une transmission autosomique récessive et ne se manifestent que chez les homozygotes. Des formes bénignes relevant le plus souvent d'une transmission autosomique dominante. La consanguinité joue un rôle favorisant La raison intime de l'ostéocondensation est inconnue.

Diagnostic clinique -
Garçons et filles sont également touchés ; dans les formes malignes, la maladie est reconnue chez de jeunes enfants âgés de moins de cinq ans ; dans les formes bénignes ce sont de grands enfants.

Du point de vue clinique des manifestations neurologiques (troubles visuels avec atrophie optique, paralysie des diverses paires crâniennes), une anémie progressive et intense, différencie nettement la maldie d'ALBERS-SCHONBERG, de la pycnodysostose. De plus il existe dans les formes malignes une importante et progressive altération de l'état général et la mort survient au cours des premières années.

Par contre la fragilité osseuse, entraînant des fractures pathologiques, est commune aux deux maladies ainsi que la possibilité d'ostéite du maxillaire inférieur. Le syndrome radiologique est lui aussi différent. La densification squelettique généralisée est plus intense d'où le qualificatif d'os de marbre. Mais dans certains cas la condensation osseuse est très modérée. Au crâne l'image typique est celle du "loup de carnaval". Les trous optiques sont rétrécis. Des bandes opaques, parallèles aux plateaux vertébraux dessinnent une image en sandwich. Aux membres la progression de la condensation qui commence aux corticales, aboutit à la disparition de la cavité médullaire.

De plus les régions métaphysaires sont très déformées : élargies elles ressemblent à des massues et l'os prend la forme d'une canne de golf ("clubbing"). Ce défaut de modelage est possible dans la pycnodysostose mais il est d'un degré moins important. Des stries claires transversales coupent les métaphyses donnant un aspect en pile d'assiette très caractéristique.

La biologie est normale.

Au total sont communs à la pycnodysostose et à l'ostéopétrose les points suivants : l'augmentation de la densité osseuse aux rayons X, la fragilité osseuse, l'hypoplasie des sinus de la face, l'absence de désordres osseux chez les parents (sauf dans la forme bénigne d'ostéopétrose où la transmission est autosomale dominante), l'aspect massif du crâne, la consanguinité (mais seulement occasionnellement dans l'ostéopétrose), les anomalies dentaires, l'absence d'anomalie biologique. Les points suivants sont propres à l'ostéopétrose : la gravité de l'évolution des formes malignes les complications neurologiques et sanguines, les déformations métaphysaires et les images en pile d'assiette, l'évolution vers une pétrification complète du squelette dans les formes malignes.

Nous allons voir que les autres ostéopathies condensantes diffuses ne prêtent guère à confusion avec la pycnodysostose.

- ?) La maladie de Camurrati-Engelman.

Il n'existe pas de ratard statural notable (l'enfant est simplement chétif) ni de dysmorphie. L'attention est attirée dans la deuxième enfance par des douleurs des membres.

La condensation osseuse intéresse la diaphyse des os longs qui sont épaissis en fuseau, les métaphyses et les épiphyses étant habituellement respectées. La base

du crâne et le frontal sont aussi le siège d'une condensation. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. Au total l'absence de nanisme, le siège diaphysaire et non diffus de l'ostéocondensation, l'absence d'autres anomalies de la face et du crâne, le mode de transmission dominant sont les différences essentielles avec la pycnodysostose.

- 3) L'ostéodysplastie - Syndrome de Melnick et Needles.

Nous avons vu que par le terme d'ostéodysplastie P. MAROTEAUX, L. CHOURAKI et F. COSTES ont voulu mettre l'accent sur le défaut de modelage qui est avec la condensation le trait le plus marquant de la maladie.

Signes cliniques -

Le développement statural est sensiblement normal. L'anomalie la plus visible est une asymétrie de longueur des membres inférieurs.
Comme dans la pycnodysostose il existe des anomalies crânio-faciales dont certaines peuvent être communes aux deux maladies : une légère exophtalmie, un menton légèrement en retrait, un front haut, une fermeture tardive de la fontanelle et l'implantation des dents souvent désordonnée.

Radiologie -

Comme dans la pycnodysostose l'épaississement des corticales intéresse tout le squelette, mais le défaut de modelage épiphyso métaphysaire est d'un degré très important chez l'adulte, plus discret chez l'enfant. Alors qu'il est le plus souvent absent dans la pycnodysostose ou alors d'un degré modéré.
A cela s'ajoutent des incurvations diaphysaires en S (humérus, tibia). Nous avons vu qu'une incurvation diaphysaire au niveau du radius et du cubitus est notée dans l'observation de M. SEDANO.
L'atteinte costale est une des plus caractéristiques : déformation rubannée et ondulée. Chez l'enfant les côtes sont grêles et cylindriques. On note par ailleurs une luxation ou une sub-luxation des hanches, ou tout au moins une mauvaise couverture des têtes fémorales.

Du point de vue crânio-facial certains éléments sont communs à la pycnodysostose surtout chez l'enfant puisqu'il existe un retard de fermeture de la fontanelle, un épaississement de la voûte, avec discrète condensation de la base, brièveté de la branche horizontale du maxillaire inférieur et déformation en S de la branche montante. Là non plus, toutefois il n'existe pas d'ouverture de l'angle mandibulaire.
Au total l'absence de retard statural, l'asymétrie des membres, l'incurvation diaphysaire et le défaut de modelage, la déformation des maxillaires inférieurs, la réduction de hauteur des corps vertébraux, et le mode de transmission autosomique dominant sont autant de caractères distinctifs propres à l'ostéodysplastie.

.. 4) La maladie de Pyle-Dysplasie métaphysaire familiale -
Dyplasie crânio-métaphysaire

L'expression la plus fréquente de la maladie est constituée par une condensation de la face et du crâne associée à des anomalies métaphysaires d'où le nom de dysplasie crânio-métaphysaire ; dysplasie métaphysaire lorsque le crâne est épargné.
Cet aspect radiologique, la possibilité de compression des nerfs crâniens, la transmission autosomale cominante ne pourrait guère faire discuter que l'ostéopétrose (et l'on sait qu'il en existe des formes de classement difficile).

LES OSTEOPATHIES CONDENSANTES D'ORIGINE ENDOCRINIENNE ET METABOLIQUE :

.. 1) L'hyperphosphatasie.

Elle s'observe à partir d'un an. Les os présentent des plages d'ostéocondensation alternant avec des plages d'ostéoporose. La seule anomalie biologique constante est l'augmentation des phosphatases alcalines.

2) l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson

La forme grave (Fanconi et Schlesinger) comporte des dysmorphies de la face (faciès de lutin), une microcéphalie et à l'auscultation un souffle systolique (calcification valvulaire). L'hypercalcémie oriente rapidement le diagnostic. De plus elle est responsable d'une crânio-sténose s'opposant à l'ouverture de la fontanelle de la pycnodysostose.

- 3) le myxoedème congénital

2 % des myxoedèmes congénitaux s'accompagnent d'une ostéocondensation diffuse. Le diagnostic de myxoedème est avant tout clinique, confirmé par la dysgénésie épiphysaire et le retard de l'âge osseux (qui est normal dans les ostéoses condensantes génétiques).

Ce rapide exposé montre que dans le cadre des ostéopathies condensantes génétiques et dans celles qui sont d'origine endocrinienne ou métabolique, l'existence ou l'absence de fractures pathologiques, le bilan radiologique du squelette, le bilan biologique, l'étude du mode de transmission génétique permettent de distinguer chacune de ces entités.

LA DYSOSTOSE CLEIDO-CRANIENNE :

Le défaut de fermeture de la fontanelle est un des éléments les plus caractéristiques de la pycnodysostose. Jusqu'à son individualisation en 1962, une seule autre maladie comportait cet important défaut de développement des os du crâne : la dysostose cleido-crânienne (où la transparence osseuse est normale). Aussi des cas de "dysostose cleido-crânienne" avec ostéo-sclérose et hypoplasie des phalanges terminales étaient-ils décrit (THOMSEN 1952 - THOMS 1958). Il s'agissait en fait de cas de pycnodysostose ; nous avons vu de plus que l'hypoplasie des extrêmités acromiales des clavicules était parfois rencontrée dans la pycnodysostose. Ce défaut de développement des clavicules est caractéristique de la dysostose cleido-crânienne que nous allons décrire maintenant.

La dysostose cleido-crânienne

Découverte à un âge variable, habituellement vers deux ans, ce sont l'absence de fermeture de la fontanelle, les modifications dentaires ou les

anomalies des clavicules qui attirent l'attention cliniquement. Les épaules sont étroites et tombantes. Des mouvements anormaux des épaules sont possibles. Le crâne est volumineux, élargi transversalement ; les bosses frontales sont saillantes. Les sutures se soudent tardivement et la fontanelle bregmatique reste ouverte jusqu'à l'âge adulte. Le développement des os de la face est un peu insuffisant. Les dents sont implantées anarchiquement et les dents de lait persistent jusqu'à l'âge adulte. La taille des sujets atteints est légèrement inférieure à la moyenne. L'examen radiologique du crâne confirme l'élargissement des sutures et montre des os wormiens anormalement nombreux. Les clavicules sont rarement totalement absentes mais il persiste habituellement un ou deux fragments. L'examen du bassin révèle une agénésie des branches ischio-pubiennes. Les clichés de la main montrent diverses anomalies des métacarpiens et des phalanges.

Le pronostic est favorable et la maladie est compatible avec une existence normale.

La maladie se transmet comme un caractère dominant autosomique.

Au total, si dur des clichés du crâne la confusion peut exister entre les deux maladies et s'il existe des hypoplasies de l'extrêmité acromiale de la clavicule dans la pycnodysostose, une lyse des phalanges terminales dans la dysostose cleido-crânienne, la taille normale, l'absence de fracture pathologique, l'absence d'ostéo-condensation généralisée, le défaut de développement de la clavicule pouvant aller jusqu'à l'aplasie totale, les anomalies des branches ischio-pubiennes sont autant de caractères permettant de distinguer la dysostose cleido-crânienne de la pycnodysostose.

Enfin nous ne ferons que citer l'acro-ostéolyse où l'ostéolyse est d'un degré beaucoup plus important que dans la pycnodysostose aboutissant à des amputations. Il n'existe pas par ailleurs d'ostéocondensation et l'hérédité est autosomale dominante.

- PLACE DE LA PYCNODYSOSTOSE DANS MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES -

En 1971 la Société européenne de radiologie pédiatrique a mis au point une Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles. Nous allons voir la place qu'occupe la pycnodysostose dans cette nomenclature dont nous n'avons conservé que les principales divisions :

A - Maladies osseuses constitutionnelles; sans pathogèmie connue :

- les ostéochondrodysplasies
- les dysostoses
- les ostéolyses idiopathiques
- les troubles essentiels de la croissance

B - Maladies osseuses constitutionnelles d'étiopathogénie connue :

- Aberrations chromosomiques
- Anomalies métaboliques primitives
- Anomalies secondaires à des altérations constitutionnelles d'autres systèmes

L'ostéocondensation et l'ensemble malformatif de la pycnodysostose permettent de la situer dans les ostéochondrodysplasies (anomalies du développement et de la croissance de l'os et du cartilage).

Ces ostéochondrodysplasies comprennent :

- 1) Les défauts de la croissance des os des membres ou des vertèbres
- 2) développement anarchique du tissu osseux ou cartilagineux
- 3) anomalies de la densité, de la structure des corticales diaphysaires ou du modelage

L'augmentation de la densité osseuse radiologique place donc la pycnodysostose dans ce chapitre avec l'ostéopétrose d'ALBERS-SCHONBERG et la maladie de CAMURRATI-ENGELMAN. C'est le cadre des ostéoses condensantes génétiques dont l'autonomie est peut-être discutable mais que légitime du point de vue pratique le caractère commun de condensation osseuse. Il faut y adjoindre l'affection décrite en 1966 par J.C. MELNICK et C.F. NEEDLES que P. MAROTEAUX, L. CHOURAKI et F. COSTE ont dénommé en 1968 ostéodysplastie, exprimant ainsi le défaut de modelage qui avec l'ostéocondensation est le trait le plus marquant de la maladie.

Dans le groupe des ostéochondrodysplasies avec ostéocondensation, l'entité d'ostéopathie condensante diffuse permet d'en exclure :

- 1) les opacités squelettiques relevant non d'une hypercalcification de la trame protéique, mais d'une exagération de l'ossification périostée : hyperostose corticale infantile de CAFFEY, pachydermopériostose.

- 2) les opacités squelettiques parcellaires occupant des territoires limités, même quand la topographie est pluri osseuse :

  . a) l'ostéopoecilie caractérisée par de multiples petites opacités, bilatérales et symétriques siégeant sur les régions épiphysaires des membres, débordant parfois sur les extrêmités.

  . b) la mélorhéostose caractérisée par des coulées opaques très denses, étendue sur toute la longueur, mais non sur toute la largeur d'un membre supérieur ou inférieur : ostéose éburnante monomélique.

CONCLUSION

La description de la pycnodysostose par P. MAROTEAUX et M. LAMY en 1962 a permis de la distinguer de la dysostose cleido-crânienne et de la maladie d'ALBERS-SCHONBERG avec lesquels elle était confondue jusque-là.

Nous avons rapporté un nouveau cas dont l'intérêt repose sur quel ques caractères qui sont particuliers à notre observation ou qui n'avaient pas été soulignés dans la description initiale de la maladie. Ainsi chez notre malade l'aspect radiologique de la trame est anormal ; il existe un défaut de modelage métaphysaire ; des clichés à trois ans d'intervalle montrent l'évolutivité de l'ostéolyse des phalanges terminales ; enfin la persistance radiologique d'un trait de fracture diaphysaire horizontal. Tout le massif facial est hypoplasique et le défaut de développement n'est pas limité au maxillaire inférieur.

Une revue de la littérature nous a permis de retrouver ces éléments et d'autres progrès concernant la connaissance de cette maladie. La fragilité osseuse a une expression variable : minime dans certains cas, dans d'autres elle peut être sévère. Le défaut de modelage métaphysaire fait peut-être partie intégrante de la maladie puisque les études histologiques ont montré un trouble de la croissance transversale de l'os de la résorption osseuse. Du point de vue génétique la possibilité de la localisation du gêne de la pycnodysostose sur un chromosome du groupe C. a été discutée.

Enfin une anémie de type variable est possible. Cette nouvelle notion est importante car l'absence d'anémie était considérée jusque là comme un caractère différentiel de la pycnodysostose avec la maladie d'ALBERS-SCHONBERG, notamment dans les premières années de la vie où la lyse des phalanges terminales de la pycnodysostose peut-être absente. Le diagnostic d'une ostéo-condensation avec anémie peut alors être difficile.

Sur le plan biologique les exploration usuelles sont normales ;

cependant certains fois on a retrouvé des anomalies : diminution de l'hydroxyprolinurie, diminution des phosphatases alcalines (trois fois), absence d'élévation de la calcémie après épreuve de charge calcique. Ces faits rejoignent les résultats (qui demanderont à être confirmés) de l'histologie osseuse et des épreuves métaboliques plus fines concernant le métabolisme osseux local. L'étude par la tétracycline marquée montre une diminution des couches ostéoïdes et de la formation osseuse, le Strontium ^{87} une diminution de l'acrétion calcique. L'augmentation de la surface de la corticale totale suggère que la résorption endostale est diminuée. L'aspect histologique est celui d'une micropétrose en voie de constitution.

Enfin nous avons rappelé que la pycnodysostose avait touché un personnage illustre en la personne de Henri de TOULOUSE-LAUTREC, comme l'ont démontré P. MAROTEAUX et M. LAMY, et que très probablement elle avait été à l'origine de son oeuvre.

- BIBLIOGRAPHIE -

STANESCO et Coll.

Syndrome héréditaire dominant, réunissant une dysostose crânio-faciale, une insuffisance staturale et un épaississement massif de la corticale des os longs.
Rev. Franç. d'endocrinologie clinique 4, 220, 1963.

GIACCIA et Coll.

Dysostose cleido-crânienne avec ostéopétrose.
Acta Radiol. 41 : 417, 1954

MAROTEAUX P, LAMY M.

Pycnodysostose.
Presse Med. 70. 999-1002, 25 Apr. 1962

MAROTEAUX P, LAMY M.

Deux observations d'une affection osseuse condensante : la pycnodysostose.
Arch. Franç. Pédiat. 19, 267-74, Feb. 1962

SHULER S.E.

Pycnodysostosis.
Arch. Dis. Child. 38, 620-5, déc. 1963

STANESCO V. et Coll.

Une nouvelle observation de pycnodysostose avec étude métabolique.
Arch. Franç. Pédiat. 21, 135-47, janv. 1964

LIEVRE J.A. et Coll.

Pycnodysostose de Maroteaux et Lamy (une observation).
Rev. Rhum. 31 (6), 282-6, juin 1964

BRAUN J.P. et Coll.

L'aspect radiologique de la pycnodysostose.

J. Radiol. Electr. 46, 509-17, Aug-Sept. 1965

MAROTEAUX P. et Coll.

The malady of Toulouse-Lautrec

J.A.M.A. 191, 715-7, 1 Mar 1965

PERROT R. et Coll.

Présentation d'un cas de pycnodysostose

(maladie de Lamy et Maroteaux)

Arch. Franç. Pédiat. 23, (4), 486, 1966

LACEY S. et Coll.

A case report of a child with associated trisomy x

Journal of pediat. StLouis vol. 77, 1033-1038, 1970

GIEDON A. und ZACHMANN

Pycnodysostose

Helvetia poediatrica, 612-621, 1966

WIEDEMANN M.R.

Pyknodysostose. Fortschs-Roëtgensts 103,

590-597 (1965)

MAROTEAUX P, CHOURAKI L. et CORTE F.

L'osteodysplastie (syndrome de Melnick et de Needles)

Presse med. 1968, 76, 715-718

TARACENA del PINAL F.

Cuatro casos de una enfermedad nueva, la

picnodisostosis, Ann Med Quirg Cruz Roja Esp.

6,5 - 74, 1964

CHENEY W.D.

Acroostéolysis, Amer, J. Roentgen
95, 595-607, 1965

GIEDON A.

Zapfenepiphysen - Habilitations - schrift-
Zurich 1966

KAJII T. et Coll.

Pycnodystosis.
J. Pediat. 69, 131-3, Jul. 1966

ELMORE S.M.

Pycnodysostosis : a review. (37 réf.)
J. Bone. Joint. Surg. (Amer) 49 153-62, Jan. 1967

GELLIS S.S. et Coll.

Picture of the month : pycnodysostosis
Amer. J. Dis. Child. 113, 275-6, feb. 1967

DUSENBERRY J.F. Jr. et Coll.

Pycnodysostosis. Report of three new cases.
Amer. J. Roentgen. 99, 717 - 23, Mar 1967

BENNANI M. et Coll.

Pycnodysostose (à propos de 3 cas)
Tunisie Med. 45, 441-51, nov.déc. 1967

GROSSEREZ M. et Coll.

Une nouvelle observation de pycnodysostose.
J. Radiol. Elect. 47, 446-50, Aug. Sept. 1968

GRUNEBAUM M. et Coll.

Pycnodysostosis.
Brit. J. Radiol. 41, 359-61, May 1968

SEDANO H.D.

Pycnodysostosis. Clinical and genetic considerations.
Amer. J. Dis. Child. 116, 70-7, Jul. 1968

CLARK A.R.

Two cases of pycnodysostosis (the malady of Toulouse-Lautrec)
Postgrad. Med. J. 45, 684-7, oct 1969

EMAMI-AHARI Z. et Coll.

Pycnodysostosis
J. Bone. Surg. 5IB, (?) 307-12, 1969

MEMIN Y. et Coll.

Une ostéopathie génotypique rare : "la pycnodysostose"
(à propos d'une nouvelle observation chez un malade de soixante ans).
Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic. 37, 57-75, août-sept. 1970.

CAWTHORNE T.

Toulouse-Lautrec triumph over infermity
(Toulouse Lautrec H.M)
Proc. Roy. Soc. Med. 63, 800-5, Aug. 1970

CROW J.F.

"Problems of Ascertainment in the analysis of Family Data"
Genetics and the Epidemiology of Chronic Disease
Department of Health, Education and Welfare
1956 p p 26-31

ANDREN et al.

A syndrom of osteopetrosis
Acroosteolysis and open sutures of the Skull.
Acta Chir. scand 124 : 496-507, 1962

MONTANARI U.

Acondroplasia e disostosi cleido-crania digitale.

Chir. Organi Mov 7, 379-391, 1923

COLLADO-OTERO F.

Una forma mas de distrofa osea

Acta. Pediat. Esp. 14, 1 - 27, 1956

Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles

Arch. Franç. Ped. 1971, 28, 553-555

MEMIN Y. et Coll.

Une maladie rare : la pycnodysostose.

Presse Med. 78, (11), 503-4, 28 fév. 1970

NEHTA M.N. et Coll.

Pyknodysostosis. (A case report).

Indian. Pediat. 8, 177-9, April 1971

KOLAWALE T.M.

Congenital osseous dysplasias. Case repports of osteopetrosis and pycnodysostosis in Ibdadan-Nigeria.

West. Afr. Med. J. 20, 233 - 6, April 1971

S. CHAWLA

Cranio-skelettal dysplasia with acro-osteolysis.

Brit. J. Radiol. 37, 702-705, 1964

MESSINA G., D'ANGELO M.

Su un rarissimo caso di punodysostosi

Minerva stomatologica vol 16. N 9, 580-585

(settembre 1967).

KRABBE H.K.

Les formes atypiques de la dysostose cleido-crânienne;
Folia psych. neurol. et neuroch. neerlandica
53, 378, 1950.

PELETEIRO J.A.

Pycnodysostosis
Medicina vol XXX n° 1, febrero 1970

SANDOMENICO G., del VECCHIO E.

La picnodysostosi. Inquadramento classificativo
e patogenetico.
La radiologia medica vol LIII, n° 2, 160-180, 1967

BRAUN J.P. et Coll.

Etude radiologique de la pycnodysostose
Journal de radiologie et d'électrologie
Tome 46, 1965, n° 8-9, 509,512, 1965

ELMORE S. et Coll.

Pycnodysostosis with a familial chromosome
anomaly
American journal of medicine, fev, vol. 40,
p. 273-282, 1966

TADASHI KAJII et Coll.

Pycnodysostosis
Journal of Ped. St Louis vol. 69, 131-133, 1966

MC KUSICK

Pycnodysostosis
Medical genetics 1961-1963 - Oxford, : PERGAMON
Press, 1964

GUNZ et Coll.

An abnormal chromosome in chronic lymphatic leukemia.
Lancet ? : 1097, 1962

PATAU J.

Somatic celle genetics p. 18
Edited by krooth. Mich. 1964, University of Michigan Press.

CROW J.F.

Problems of Ascertainment in the Analysis of Family Data. Genetics and the Epidemiologie of chronic Disease.
Department of health, Education, 1965 p p 26-31

KOZLOWSKI and J.S. YU

Pycnodysostosis. A variant form with visceral manifestation
Archives of disease in childhood, vol 47, oct 1972
Number ?55.

Vu, Le Président de Thèse

P^r. A. ROSSIER

Vu, le Doyen de la Faculté

P^r. DELBARRE

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET